

09030097

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 12 23

申 请 号： 02 1 28078.9

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 抗人乳头瘤病毒感染的药物

申 请 人： 梁有国

发明人或设计人： 梁有国； 谢晓红； 谢秩莘



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2003 年 9 月 24 日

权 利 要 求 书

1. 抗人乳头瘤病毒感染的药物，其特征是该药物为甲睾酮。
2. 如权利要求1所述的抗人乳头瘤病毒感染的药物，其特征是所说的该药物为治疗扁平疣或尖锐湿疣用的药物。

说 明 书

抗人乳头瘤病毒感染的药物

技术领域

本发明涉及的是以甲睾酮作为抗人乳头瘤病毒感染，特别是作为控制和治疗治疗扁平疣或尖锐湿疣及抗复发的药物。

背景技术

人乳头瘤病毒 HPV (human Papilloma Virus) 为乳头瘤空泡病毒科 A 属成员，直径 50nm—55nm，具有 72 个病毒壳微粒组成的无包膜，对称性的 20 面立体衣壳，含有 7900 个碱基对的双链环状 DNA。

目前的研究结果显示，HPV 尚不能在组织培养或实验动物模型中繁殖，人是其唯一的宿主。由于 HPV 不能在体外组织细胞中扩增培养，使得病毒学方面的研究一直处于很落后的状态。直到 20 世纪 80 年代，随着分子生物学技术的进步，才加速了对 HPV 的深入研究，现在 HPV 的致病作用及机制已成为国内外研究的热点之一。

以疣为例，它通常是表现为生长在人体皮肤或粘膜表面部位处的赘生物的皮肤病。早在 1907 年医学界就认识到疣的病原体是 HPV，并通过疣组织的无细胞提取物接种到志愿者后发病得到证实。现已证实，扁平疣 (verruca plana) 及尖锐湿疣 (condyloma acuminatum, CA) 均为人乳头瘤病毒 (human papilloma virus HPV) 感染所引致。HPV 的亚型很多，目前已发现有 77 种与疣类皮肤病相关，常见的有 1、2、3、4、10、11、18、28 等亚型选择性感染人皮肤或粘膜上皮引起良性赘生物。其主要是通过直接接触传染，但也有报到可经接触污染物传染，其中免疫功能低下及外伤者易患此病。在临床表现上可分为四型：即寻常疣、扁平疣、跖疣及尖锐湿疣。扁平疣属非性传播疾病，发病率较高。尖锐湿疣 (CA) 则属于一种性传播疾病，目前已呈明显的上升趋势。据报导，在我国从 1981 年发现至 2000 年，CA 已约占性传播疾病的 25% 左右。而在美、英等国家，CA 更是常见的性病，英国报道 CA 仅次于支原体感染及淋病，占性病的第三位。据世界卫生组织估计，每年新发 CA 约 3000 万人，亚临床的 HPV 感染者更多。

由于人乳头瘤病毒的唯一宿主是人，故对治疗人乳头瘤病毒感染引起的扁平疣、尖锐湿疣的全身治疗药物的研究带来很大的困难，目前尚未见到有体外抗人乳头瘤病毒的药理研究报告，现有治疗药物也仅有用免疫增强剂和非特异性抗病毒类药物治疗，其最大的缺点是用药时间长、疗效不确切，以及病人的经济负担重和使用不方便等。

现代医学研究已发现，HPV 的发病机制非常复杂，特别是 HPV 不仅可致疣病的发生，而且与宫颈癌、阴茎癌、食道癌、皮肤癌、口腔癌等多种鳞状上皮癌的发病密切相关。但由于人是 HPV 的唯一宿主，因而无法在体外和动物模型细胞中进行培养和扩增，这使对治疗 HPV 感染的药物研究受到极大限制，是造成目前在治疗这类病症方面尚无一种疗效满意、可靠的特异性抗 HPV 药物的一个重要原因。使用其它非特异性抗病毒、免疫调节药物治疗 HPV 感染，都不同程度地存在有上述疗效不确切，价格昂贵和使用不便等方面的明显不足。

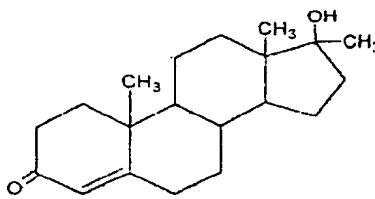
发明内容

根据上述情况，本发明首先提供以甲睾酮作为抗人乳头瘤病毒感染的药物；进一步，本发明特别将提供以甲睾酮作为控制和治疗扁平疣或尖锐湿疣用的药物。经试验证实，甲睾酮在用于抗人乳头瘤病毒感染，尤其是用于控制和治疗扁平疣或尖锐湿疣，特别是用于治疗由 HPV 引起的扁平疣的全身治疗和尖锐湿疣用物理、化学、手术方法切除疣体后的全身免疫支持治疗和防止复发方面，能获得令人满意和可靠的效果。

本技术发明人之一的谢秩莘教授通过对由 HPV 感染所致的扁平疣的大量临床观察分析曾认为，其发生与性激素水平有密切相关，并用甲睾酮试验治疗证明了雌激素是扁平疣的重要辅助发病原因。其后，随着医学分子生物学的发展，国内学者用 PCR 研究 HPV 感染所致的尖锐湿疣 (CA) 时发现，雌激素受体 (ER) 的阳性颗粒主要分布在颗粒层和棘层细胞、凹空细胞内多见。雌激素受体 (ER) 阳性颗粒分布的情况，与组织学上的凹空细胞，电镜下观察的病毒颗粒及原位杂交提供的病毒抗原蛋白的存在部位相一致，且发现雌激素受体高与 HPV 感染明显呈正相关。这一研究结果从分子水平也证明了谢秩莘教授提出的 HPV 感染与体内雌激素水平密切相关的推论和应用甲睾酮治疗扁平疣是正确的。

甲睾酮又称为甲基睾丸素，为天然睾丸素 (睾丸素) C_{17} 的甲基取代衍生物，

是一个传统和经典的具有雄激素活性及蛋白同化作用的雄激素药物，已具有几十年的临床使用历史。其结构为：



本发明根据上述的研究理论和成果，以甲睾酮作为治疗如扁平疣、尖锐湿疣为代表的 HPV 感染所致病症的药物，主要机理和目的是用于对抗雌激素，降低雌激素水平来抑制 HPV 在颗粒层和棘层细胞内复制。同时，试验的结果还显示出，由于甲睾酮能促进胸腺细胞增生，促进胸腺素分泌并在胸腺水平发挥其作用，能明显促进 T 细胞在胸腺内成熟，明显升高 CD8 (+) T 细胞 (CTL) 亚群的作用。CTL 通过细胞中的穿孔素形成的孔道进入颗粒层和棘层细胞靶细胞，引起瘤细胞溶解和直接杀死胞内 HPV，达到清除胞内 HPV 的目的。而该作用却不会破坏颗粒层和棘层细胞，故在治疗过程中无疣体组织或角质细胞坏死脱落发生，而是能使疣体自行消退。

本发明以甲睾酮作为对 HPV 感染所致的扁平疣、尖锐湿疣的全身药物的试验内容包括：

一、病例选择标准：

1. 扁平疣：经检查符合扁平疣皮损特征，面部、颈部和手部散在皮疹数目超过 20 个，不便做激光或冷冻治疗的患者。发病时间 3 月～10 年不等。20 世纪 80 年代的患者局部多经过 5Fu 软膏，5% 福尔马林外涂，口服过左旋米唑、板兰根冲剂，肌注过板兰根，次柳酸铋油剂及中药治疗无效者；90 年代中后期的病人，多经过转移因子、干扰素、白介素 2 号、斯奇康、中药治疗、局部用酞丁胺、5Fu、及香木醑等治疗无效者。

2. 尖锐湿疣：查见较典型尖锐湿疣样赘生物，经醋酸白试验阳性，部份患者查 HPV 抗体阳性确诊为尖锐湿疣。经 CO₂ 激光或冷冻手术除疣后用甲睾酮进行全身免疫支持治疗，防止复发。部份术后用转移因

于、干扰素、白介素 2 号治疗后复发的尖锐湿疣。

二、治疗用药物甲睾酮制剂，分别为西南制药厂和成都制药二厂生产，规格均为 5mg/片。

三、治疗方案：

1. 治疗扁平疣：舌下含化甲睾酮含片，每次 1 片，每日 2-3 次（男 3 次/日，女 2 次/日），连服 3-5 天为一疗程。停药 5 周内皮疹消退，如未消完，可再服一个疗程。
2. 治疗尖锐湿疣：物理、化学、手术除疣后即开始服用甲睾酮每次 1 片，每日 3 次，连服五天后改为每次 1 片，每日 2 次再连服 5-10 天为一疗程，尖锐湿疣只需按上述用法服用一个疗程。

四、疗效评定标准：

1. 扁平疣：面部皮疹五周内全部消退为痊愈，皮疹减少 70% 为有效。颈部、手部皮疹减少 70% 为治愈。
2. 尖锐湿疣：(1) 物理、化学、手术除疣后服用一个疗程，停药半年后创面及周围无新赘生物生长为治愈。
(2) 术后应用或未应用全身免疫治疗，两个月内又出现较小新赘生物，并经醋酸白试验阳性，服用甲睾酮 10-15 天新赘生物自行消退并经半年以上随访无复发者为治愈。

五、数据与结论：

1. 扁平疣：统计 103 例病例，其中男 45 例，女 58 例；最小年龄为 16 岁，最大年龄为 56 岁。其中：面部扁平疣 96 例痊愈 85 例，显效 9 例，试验期内无效 2 例，总有效率为 97.92%；手、颈部多发扁平疣 7 例，痊愈 1 例，显效 2 例，3 例消退时间超过 5 周，无效 1 例。总有效率 96%。3 例消退时间超过 5 周的病例按无效评定。手、颈部扁平疣疗效不及面部扁平疣。

2. 统计治疗 61 例尖锐湿疣病例，其中男 46 例，女 15 例；最小年龄 20 岁，最大年龄 49 岁。61 例术后即开始服用甲睾酮 10-15 天，创面愈合后随访半年至一年无一例复发。2 例术后先用白介素 2 号或干扰素局部和全身治疗后仍复发，服甲睾酮一个疗程（15 天）后新赘生物逐渐消退，一年后随访无复发。

由于尖锐湿疣术后复发率临床观察与报道的差异较大，目前文献报道较多的

是术后未经免疫治疗的患者复发率为30%至40%。采用本发明的药物及方法治疗后，在试验及观察期内未发现有一例复发出现。

以甲睾酮作为治疗药物，采用本发明上述方法治疗扁平疣和尖锐湿疣试验中的若干典型治疗病例如下：

病例1：男 21岁

面部扁平疣2年，曾口服、肌注板兰根，肌注维生素B₁₂，次柳酸铋油剂每次2ml，每周一次，连用8周。口服过左旋米唑、乌洛托品及中药，局部用5%福尔马林，5Fu软膏等治疗无效。服甲睾酮每次1片，每日2次，连服三天，停药两周内痊愈。

病例2：女 19岁

扁平疣一年，口服过病毒灵、板兰根无效。口服（舌下含化）甲睾酮每次1片，每日2次连服3天，停药一月后面部皮疹全部消退。

病例3：男 35岁

面部扁平疣4年，多种药物内、外治无效。服甲睾酮每次1片，每日2次，连服三天，停药一月后疣疹全部消退。

病例4：女 42岁

面部扁平疣13年，时多时少。服甲睾酮每次1片，每日2次，连服5天。停药6周后复查，疣疹消退90%以上，尚有几个散在不明显浅褐色丘疹。已不影响美观，建议继续观察。

病例5：男 56岁

手部，面部扁平疣10年，3年前曾用CO₂激光治疗，现又复发。

查见手部、颈、面部散在浅褐、深褐色扁平疣丘疹，口服甲睾酮每次1片，每日2次，连服10天。两月后复查面部疣疹基本消完，手部尚有几个不明显丘疹，一个稍明显，但增生厚度明显变小。

病例6：女 17岁

面部出疹子3个月。

PE：查见面部散在浅褐色扁平丘疹，散在痤疮。诊断：扁平疣、痤疮

治疗：1. 甲睾酮 每次1片，每日1次；

2. 维生素B2 每次10mg，每日3次，连服15天；

3. 维生素B6 每次10mg，每日3次，连服15天；

4. 硫磺洗剂 外擦，每日2次。

一个月后复诊，面部扁平疣痊愈，仅见散在痤疮，嘱继续服维生素B2、B6—

周。

病例 7: 女 21岁

面部扁平疣，口服抗病毒冲剂、排毒养颜胶囊，肌注过转移因子，局部用香木醑治疗无效。服甲睾酮每次1片，每日2次连服5天。两月后随访痊愈。

病例 8: 女 18岁

面部扁平疣一年，服甲睾酮每次1片，每日1次连服5天。6周后因痤疮来诊，见扁平疣痊愈。

病例 9: 男 43岁

面部扁平疣5年，曾激光治疗后又长。

PE：左侧额、面部散在褐色扁平丘疹，服甲睾酮每次1片，每日3次，连服5天。3周后复查疣疹已基本消退，仅可见少量不明显浅褐色疹。

病例 10: 男 37岁

右上额、眼睑散在扁平丘疹，曾误诊为神经性皮炎。口服甲睾酮每次1片，每日3次连服4天后停药。两周后复诊要求继续服药。

PE：丘疹数量，大小均明显减少、减小。嘱继续观察，三周后未消完再复诊。后电话随访已痊愈。

病例 11: 男 29岁

近两周见阴茎有小米粒样增生物，无痛痒。承认有冶史。

PE：沿冠状沟有两粒2mm大浅红色粟粒疹，醋酸白试验阳性，阳性灶5个。局麻后行CO₂激光术除疣，服甲睾酮每次1片，每日三次连服五天后改为每次1片，每日2次，再连服5天。半年后随访无复发。

病例 12: 男 36岁

肛周痒痛，疑痔疮到痔漏科就诊后转往皮肤科，追述4月前阴茎曾长过尖锐湿疣，已治愈。

PE：肛门4点位见4×5mm大小红色赘生物，7点、9点各有1-2mm大小赘生物，醋酸白试验阳性。阴茎、包皮未见异常。

局麻下行CO₂激光除疣术，术后服甲睾酮每次1片，每日3次连服5天后改为每次1片，每日2次，再连服10天。半年后随访无复发。

病例 13: 女 20岁

外阴、肛周多处长疣，妇科诊断淋球菌感染，现静滴菌必治，2.0克/日，要求CO₂激光手术。

PE：外阴、肛周十余个大小不等新赘生物，醋酸白试验阳性。

局麻下行 CO_2 激光术除疣。服甲睾酮每次 1 片，每日 3 次，连服五天后改为每次 1 片，每日 2 次再连服五天。

一个月后复查，仍有个别创面未愈合，但未见新贅生物。嘱其续用 5% 聚维酮碘座浴，并用 5% 原液湿敷。7 周后创面痊愈复诊，未见新生物，醋酸白试验阴性。要求半年后复查。

病例 14： 男 42 岁

肛周湿疣 2 个，局麻下行 CO_2 激光除疣后，服甲睾酮每次 1 片，每日 2 次，连服 10 天后停用。一年后随访未复发。

病例 15： 男 31 岁

包皮内板右侧 3 个米粒大小丘疹，无溃疡，醋酸白试验阳性，诊断尖锐湿疣。局麻下行 CO_2 激光除疣术后，服甲睾酮每次 1 片，每日 3 次，连用 10 天。一周后复诊，局部轻度水肿，浅表糜烂，嘱早、晚用 5% 聚维酮碘液浸泡后，用 5% 硫酸阿米卡星喷涂创面，并保持创面干燥。一月后复诊，创面愈合，无瘢痕，未见新贅生物，醋酸白试验未见阳性灶。

病例 16： 男 49 岁

冠状沟尖锐湿疣经冷冻治疗后，局部及肌注干扰素每次 100 万单位，每日 1 次，连用两周后停用，一月后复查手术创面周围又见细小颗粒状新生物数个，包皮内板小扁平丘疹数个，醋酸白试验均阳性。再次局麻下行 CO_2 激光除疣术清除冠状沟处新贅生物。包皮内板处，考虑术后创面护理困难，且不明显未清除，术后口服甲睾酮每次 1 片，每日 3 次连服 5 天后改为每次 1 片，每日 2 次再连服 10 天。6 周后复诊，创面痊愈。包皮内板扁平丘疹消退，醋酸白试验阴性。一年后随访未复发。

本技术发明人通过所作的包括上述内容在内的大量试验结果已充分显示，应用甲睾酮治疗 HPV 感染所致扁平疣、尖锐湿疣疗效明显优于目前使用的其它药物。特别是经过多年的试验治疗，对于面部多发扁平疣和尖锐湿疣手术除疣后，对面部多发扁平疣，全部治愈，并能有效地预防复发，且使用方便，无痛苦，治疗价格低廉，仅为细胞因子及免疫增强剂的 1%~1%。尖锐湿疣术后作为预防复发的 60 余例病例，术后即开始服用，无一例复发。而 2 例激光或冷冻除疣后用白介素 2 号或干扰素进行局部和全身治疗，一月后肉眼又观察到创面周围出现新生物并经醋酸白试验阳性后，服用十天甲睾酮后新生疣逐渐消失，60 余例均超过半年至一年随访未见复发。按中国卫生部疾病控制司 2000 年 8 月颁布的《尖锐湿疣诊疗

规范》和《尖锐湿疣的治疗方案》，以及 WHO 治疗 CA 的标准，均为临床治愈。

由于甲睾酮是已有几十年应用历史的传统和经典药物，因此在本发明的上述推荐剂量下使用是无明显毒副作用和安全可靠的。

由上述的研究理论和试验结果还不难理解，以本发明提出的甲睾酮作为治疗和控制 HPV 感染的药物，对可能与 HPV 感染所致的宫颈癌、阴茎癌、食道癌、皮肤癌、口腔癌等多种鳞状上皮癌的治疗，同样也可能具有类似和相同的治疗或辅助治疗的效果。

因此，本发明提出的以甲睾酮作为控制和治疗由人乳头瘤病毒感染所致的多种病症，特别是作为用于控制和治疗 HPV 感染所致的扁平疣及尖锐湿疣的药物，不仅能产生意想不到的满意效果而具有重要、积极的意义和价值，同时也为 HPV 感染所致的相关疾病的发病机理，疾病预防、治疗药物的研究提出了新的思路和方法。